

# 先天性大脳白質形成不全症における遺伝要因の包括的検討

著者	市野井 那津子
号	84
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3345号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/61251">http://hdl.handle.net/10097/61251</a>

氏 名	いちのい なつこ 市野井 那津子
学 位 の 種 類	博士 ( 医 学 )
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	先天性大脳白質形成不全症における遺伝要因の包括的検討
論文審査委員	主査 教授 呉 繁夫 教授 布施 昇男 教授 瀧 靖之

## 論 文 内 容 要 旨

先天性大脳白質形成不全症は、大脳白質における髄鞘の先天性形成不全による白質病変を呈する疾患群である。疾患群を構成する個々の病気は、非常に稀であり、多様な遺伝的異常を有する。そのため、その疫学や臨床像、遺伝的異常の研究はこれまでほとんど行われていない。そこで今回私は、先天性大脳白質形成不全症の遺伝要因を明らかにするために、集積した症例について包括的な遺伝学的検査を施行した。

対象は、頭部 magnetic resonance image の T2 強調画像で大脳白質領域に高信号を認め、著明な髄鞘形成障害が示唆された 29 例である。これらの患者に対して、染色体検査、数種の疾患病因遺伝子を標的とした遺伝子解析、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション (comparative genomic hybridization; CGH)、さらにエクソーム解析を施行した。

対象患者は、男性 22 名、女性 7 名、発症月齢の中央値は 4 カ月であった。発症時の症状は、精神運動発達遅滞 (55%) が最多であり、続いて、痙攣、眼振、発育不良がそれぞれ 17% で認められた。このほか、経過中に認めた主な神経学的異常所見は、痙性対麻痺、不随意運動、小頭症などであった。

解析の結果、対象 29 例中 19 例 (65.5%) で分子遺伝学的異常を指摘しえた。Pelizaeus-Merzbacher 病の病因遺伝子である *PLP1* 異常と、18 番染色体長腕欠失が最多でそれぞれ 11% であった。全体では 19 例に 13 の遺伝学的異常を同定し、*EIF2B2* 遺伝子欠失、15 番染色体長腕ヘテロ接合性喪失、*TUBB4A* 遺伝子変異、*KCNT1* 遺伝子変異など非常に多彩であった。

同胞発症家系のエクソーム解析において新規の疾患候補遺伝子 *PNPT1* を同定した。*PNPT1* 遺伝子は、低分子 RNA を細胞質からミトコンドリア内に輸送する機能を有するポリヌクレオチ

ドリン酸化酵素をコードする。これまで、先天性大脳白質形成不全症において、低分子 RNA に関連した病因遺伝子が複数報告されており、低分子 RNA の合成障害や低分子 RNA へのアミノアシル基付加障害が病態に関与していると考えられている。今回同定した *PNPT1* の機能からは、先天性大脳白質形成不全症の発症には、低分子 RNA の減少および機能障害のみならず、低分子 RNA のミトコンドリアへの輸送障害、すなわちミトコンドリア内の機能的低分子 RNA の減少が要因となることが示唆された。*PNPT1* は、低分子 RNA と髄鞘化障害における一連の病態解明の一端を担う重要な遺伝子であると考えられた。

各検査別の診断率は、染色体検査 10% (3/29 例)、標的遺伝子検査 20% (5/25 例)、アレイ CGH 10% (2/20 例)、エクソーム解析 44% (8/18 例) であった。診断に至った例はエクソーム解析導入前が 38%、導入後が 65%におよび、各遺伝子のエクソン領域を網羅的に調べることが可能であるエクソーム解析は、先天性大脳白質形成不全症のような多様な遺伝子異常を有する疾患群に対する検査として非常に有用であった。それぞれの遺伝要因から推測される病態に応じて適切な医療を提供するために、エクソーム解析を含めた遺伝学的検査が重要であると考えられた。

## 審査結果の要旨

博士論文題目 先天性大脳白質形成不全症における遺伝要因の包括的検討

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 小児病態学 分野

氏名 市野井 那津子

先天性大脳白質形成不全症は、大脳白質における髄鞘の先天性形成不全による白質病変を呈する疾患群である。疾患群を構成する個々の病気は、非常に稀であり、多様な遺伝的異常を有する。そのため、その疫学や臨床像、遺伝的異常の研究はこれまでほとんど行われていない。そこで今回は、先天性大脳白質形成不全症の遺伝要因を明らかにするために、集積した症例について包括的な遺伝学的検査を施行した。

対象は、頭部 magnetic resonance image の T2 強調画像で大脳白質領域に高信号を認め、著明な髄鞘形成障害が示唆された 29 例である。これらの患者に対して、染色体検査、数種の疾患病因遺伝子を標的とした遺伝子解析、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション (comparative genomic hybridization; CGH)、さらにエクソーム解析を施行した。

対象患者は、男性 22 名、女性 7 名、発症月齢の中央値は 4 カ月であった。発症時の症状は、精神運動発達遅滞 (55%) が最多であり、続いて、痙攣、眼振、発育不良がそれぞれ 17% で認められた。このほか、経過中に認めた主な神経学的異常所見は、痙攣性対麻痺、不随意運動、小頭症などであった。

解析の結果、対象 29 例中 19 例 (65.5%) で分子遺伝学的異常を指摘しえた。Pelizaeus-Merzbacher 病の病因遺伝子である *PLP1* 異常と、18 番染色体長腕欠失が最多でそれぞれ 11% であった。全体では 19 例に 13 の遺伝学的異常を同定し、*EIF2B2* 遺伝子欠失、15 番染色体長腕ヘテロ接合性喪失、*TUBB4A* 遺伝子変異、*KCNT1* 遺伝子変異など非常に多彩であった。

同胞発症家系のエクソーム解析において新規の疾患候補遺伝子 *PNPT1* を同定した。*PNPT1* 遺伝子は、低分子 RNA を細胞質からミトコンドリア内に輸送する機能を有するポリヌクレオチドリノ酸化酵素をコードする。これまで、先天性大脳白質形成不全症において、低分子 RNA に関連した病因遺伝子が複数報告されており、低分子 RNA の合成障害や低分子 RNA へのアミノアシル基付加障害が病態に関与していると考えられている。今回同定した *PNPT1* の機能からは、先天性大脳白質形成不全症の発症には、低分子 RNA の減少および機能障害のみならず、低分子 RNA のミトコンドリアへの輸送障害、すなわちミトコンドリア内の機能的低分子 RNA の減少が要因となることが示唆された。*PNPT1* は、低分子 RNA と髄鞘化障害における一連の病態解明の一端を担う重要な遺伝子であると考えられた。

各検査別の診断率は、染色体検査 10% (3/29 例)、標的遺伝子検査 20% (5/25 例)、アレイ CGH 10% (2/20 例)、エクソーム解析 44% (8/18 例) であった。診断に至った例はエクソーム解析導入前が 38%、導入後が 65% におよび、各遺伝子のエクソン領域を網羅的に調べることが可能であるエクソーム解析は、先天性大脳白質形成不全症のような多様な遺伝子異常を有する疾患群に対する検査として非常に有用であった。それぞれの遺伝要因から推測される病態に応じて適切な医療を提供するために、エクソーム解析を含めた遺伝学的検査が重要であると考えられた。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。